

1/5/2 (Item 2 from file: 351)
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI,
(c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015555900 **Image available**
WPI Acc No: 2003-618055/200358
XRAM Acc No: C03-168591

Composition for inhibiting migration of Langerhans cells, e.g. for
combating allergic, inflammatory or irritative skin reactions and
disorders, containing oxazoline as active agent

Patent Assignee: LAB EXPANSCIENCE (EXPA-N); LAB PHARMASCIENCE SA (PHAS);
MSIKA P (MSIK-I); PICCARDI N (PICC-I); PICCIRILLI A (PICC-I)

Inventor: MSIKA P; PICCARDI N; PICCIRILLI A

Number of Countries: 103 Number of Patents: 009

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200355463	A1	20030710	WO 2002FR4583	A	20021227	200358 B
FR 2834216	A1	20030704	FR 200116917	A	20011227	200358
AU 2002365026	A1	20030715	AU 2002365026	A	20021227	200421
EP 1458349	A1	20040922	EP 2002805813	A	20021227	200462
			WO 2002FR4583	A	20021227	
KR 2004095201	A	20041112	KR 2004710261	A	20040628	200519
US 20050075380	A1	20050407	WO 2002FR4583	A	20021227	200525
			US 2004499976	A	20040624	
JP 2005517671	W	20050616	WO 2002FR4583	A	20021227	200540
			JP 2003556041	A	20021227	
CN 1617704	A	20050518	CN 2002827692	A	20021227	200562
MX 2004006418	A1	20050101	MX 20046418	A	20001130	200564
			WO 2002FR4583	A	20021227	

Priority Applications (No Type Date): FR 200116917 A 20011227

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200355463 A1 F 47 A61K-007/48

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA
CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN
IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ
OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN
YU ZA ZM ZW

Designated States (Regional): AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB
GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM
ZW

FR 2834216 A1 A61K-031/421

AU 2002365026 A1 A61K-007/48 Based on patent WO 200355463

EP 1458349 A1 F A61K-007/48 Based on patent WO 200355463

Designated States (Regional): AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR

KR 2004095201 A A61K-031/421

US 20050075380 A1 A61K-031/421

JP 2005517671 W 35 A61K-031/42 Based on patent WO 200355463

CN 1617704 A A61K-007/48

MX 2004006418 A1 A61K-007/48 Based on patent WO 200355463

Abstract (Basic): WO 200355463 A1

NOVELTY - A composition (A) for inhibiting the migration of
Langerhans cells contains at least one oxazoline (I) as active agent.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for
the use of (I) (or a composition containing (I)) for the production of
a medicament for inhibiting the migration of dendritic cells, dermal
dendrocytes, monocytes, lymphocytes, keratinocytes, mastocytes or
endothelial cells (especially Langerhans cells).

ACTIVITY - Dermatological; Antiallergic; Antiinflammatory;
Antipruritic; Immunosuppressive; Antipsoriatic; Immunostimulant.

MECHANISM OF ACTION - Langerhans-Cell-Migration-Inhibitor.

2-Undecyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazoline (I') ('OX-100') at 1 microm
significantly inhibited the dinitrochlorobenzene-induced migration
capacity of Langerhans cells freshly isolated from human skin
fragments.

USE - (I) (or (A)) is specifically used in medicaments for treating

or preventing allergic, inflammatory and/or irritative reactions or disorders of the skin or mucosa,, especially those caused by the migration of Langerhans cells induced by a danger signal or by chemical or metal haptens; treating or preventing sensitivity, reactivity, intolerance, discomfort, cutaneous barrier dysfunction or immunological imbalance of the skin and/or mucosa associated with intrinsic, extrinsic or hormonal aging; treating or preventing atopic or contact eczema, inflammatory dermatosis (e.g. psoriasis), irritative dermatitis, autoimmune disease, autoimmune disease, photo-immunosuppression or graft rejection; or reducing the allergenic and/or irritant nature of perfume or other compositions (claimed). (I) (or (A)) is also used in a claimed cosmetic treatment method for skin and/or mucosa which is sensitive, irritated, intolerant, allergy-prone, aging, 'danger signaling,' barrier function deficient, reddened or immunologically imbalanced due to intrinsic, extrinsic or hormonal aging.

pp; 47 DwgNo 0/2

Title Terms: COMPOSITION; INHIBIT; MIGRATION; LANGERHANS; CELL; COMBAT; ALLERGIC; INFLAMMATION; IRRITATE; SKIN; REACT; DISORDER; CONTAIN; OXAZOLINE; ACTIVE; AGENT

Derwent Class: B03; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/48; A61K-031/42; A61K-031/421

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-031/07;

A61K-038/55; A61K-045/00; A61P-017/00; A61P-017/04; A61P-017/06;

A61P-037/06; A61P-037/08; A61P-043/00; C07D-263/10; A61K-031/421;

A61K-035-78

File Segment: CPI

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : 2 834 216

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 01 16917

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 31/421, A 61 K 7/48, A 61 P 17/00 // (A 61 K
31/421, 35:78)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 27.12.01.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.07.03 Bulletin 03/27.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES PHARMASCIENCE
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : MSIKA PHILIPPE, PICCARDI NATHA-
LIE et PICCIRILLI ANTOINE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE COMPRENANT AU MOINS UNE OXAZOLINE POUR
INHIBER LA MIGRATION DES CELLULES DE LANGERHANS, ET SES UTILISATIONS.

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation d'oxazoli-
nes et les compositions cosmétiques et pharmaceutiques
les comprenant, pour inhiber la migration des cellules de
Langerhans (CL). Les méthodes de traitement cosmétique
correspondantes sont également revendiquées, notamment
dans le cadre du traitement de pathologies cutanées, telles
l'eczéma, le psoriasis et les dermatoses et de la prévention
des pathologies d'origines allergiques et/ ou inflammatoires
et/ ou irritatives et/ ou dans le cadre du traitement de l'incon-
fort cutané (peaux sensibles, réactives ou intolérantes).

FR 2 834 216 - A1



La présente invention se rapporte au traitement cosmétique et pharmaceutique, notamment dermatologique de la peau. Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé actif choisi parmi les oxazolines, leur association avec des inhibiteurs de métalloprotéase, ou les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques les comprenant, pour inhiber la migration des cellules telles que les dendrocytes dermiques, les monocytes, les lymphocytes, et plus particulièrement les cellules de Langerhans suite à un stimulus extérieur ou « signal danger » d'origine chimique, physique, biologique et plus particulièrement immunitaire, dont l'intensité serait suffisamment importante pour induire une perturbation de l'homéostasie cutanée. Les oxazolines, ainsi que leur association avec des inhibiteurs de métalloprotéases, et les compositions pharmaceutiques les comprenant sont utiles pour la préparation de médicaments destinés au traitement et à la prévention des pathologies cutanées d'origine allergique et/ou inflammatoire et/ou irritative et/ou de l'inconfort cutanée (peaux sensibles, réactives ou intolérantes).

Une des principales fonction de la peau est la protection de l'organisme contre des agressions du milieu extérieur. Cette protection est assurée en grande partie grâce à la coopération de cellules présentes dans la peau, cellules qui sont capables en présence d'un agent nocif de générer une réponse inflammatoire et/ou immunitaire dirigée contre l'agent nocif. Ce sont les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans (CL) de l'épiderme, et dendrocytes dermiques, les monocytes, les lymphocytes, les kératinocytes, les mastocytes, et les cellules endothéliales vasculaires.

Les CL sont des cellules dendritiques issues de la moelle épinière et qui résident dans les tissus non lymphoïdes tels que la peau et les muqueuses (bouche, poumon, vessie, rectum, vagin). Dans la peau, les CL s'intercalent entre les kératinocytes épidermiques en position suprabasale. Sur le plan ultrastructural, elles sont caractérisées par la présence d'un organite spécifique d'origine membranaire, le granule de Birbeck. Sur le plan immunohistochimique, les CL expriment notamment la molécule CD1a et les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II.

Les CL jouent un rôle déterminant dans l'immunité, en tant que cellules présentatrices de l'antigène. En effet, des expériences menées chez la souris démontrent que les CL capturent les antigènes présents au niveau de l'épiderme et migrent vers les

tissus lymphoïdes drainants la peau, où elles présentent l'antigène aux cellules T. L'initiation de la réponse immune cutanée dépend de la capacité des CL à quitter l'épiderme pour migrer jusqu'aux ganglions proximaux. Différents facteurs peuvent influencer cette migration : l'expression de molécules d'adhérence, les protéines de la matrice extracellulaire, des haptènes, des cytokines, etc. Néanmoins, les mécanismes impliqués dans la migration des CL ne sont pas totalement encore élucidés. En particulier, avant d'atteindre les ganglions lymphatiques, les CL doivent non seulement traverser la jonction dermo-épidermique (JDE) mais également se frayer un chemin au travers de la matrice extracellulaire (MEC) dermique. La JDE est principalement composée de laminine 5, de collagène de type IV et VII, de nidogène et de perlecan. La MEC qui entoure les fibroblastes du derme contient essentiellement des collagènes de type I et III.

La maturation, ainsi que l'initiation et la régulation de la migration des CL sont sous la dépendance de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β (interleukine-1-beta) et le TNF- α (Tumor Necrosis-alpha). Il en résulte que toute agression cutanée, plus particulièrement toute réaction inflammatoire et/ou irritative, capable d'induire en quantité suffisante l'une ou l'autre de ces cytokines ou les deux, est capable de stimuler la migration des CL, et donc de faciliter la réaction allergique si ces CL sont associées à un antigène.

Des pathologies de type dermatologique peuvent être observées comme résultant de la migration des CL suite à la capture d'un antigène de surface. Dans l'eczéma atopique, les CL sont capables de fixer des IgE en surface et d'induire une réponse immunitaire pathologique. Dans l'eczéma de contact, les CL jouent un rôle central puisqu'elles captent et traitent l'antigène avant de le présenter aux lymphocytes T. Celui-ci va le garder en mémoire et la réaction immunitaire sera déclenchée au deuxième contact.

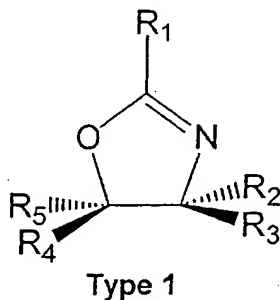
Compte tenu de ce qui précède, il est hautement souhaitable de pouvoir modifier la capacité migratoire des dendrocytes dermiques, des monocytes, des lymphocytes, des cellules de Langerhans (CL), pour tenter d'augmenter le seuil de tolérance de la peau allergique et/ou inflammatoire et/ou irritée ainsi que le seuil de tolérance de la peau atopique, sensible, réactive et inconfortable. C'est le problème que se propose de

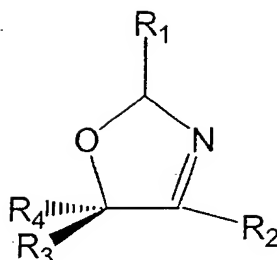
résoudre la présente invention. Les inventeurs ont en effet démontré de manière tout à fait surprenante et inattendue que des composés tels les oxazolines permettent d'inhiber de manière spectaculaire la migration des cellule de Langerhans induite par la présence d'un agent allergène.

5 Les oxazolines forment une classe particulière de composés dont les applications sont connues depuis fort longtemps (J.A. Frump, Chemical Reviews, 1971, vol. 71, n°5, pp484-505). Ces composés sont en effet utilisés comme agents de revêtements, agents protecteurs de surfaces, agents stabilisants, dispersants, notamment des ions métalliques, comme agents plastifiants, tensio-actifs, inhibiteurs de corrosion, agents
10 anti-mousse ou encore comme additifs dans les huiles minérales lubrifiantes et les adhésifs. Par ailleurs, les oxazolines sont aussi connues pour leurs propriétés antimicrobiennes et antifongiques et sont utilisées à ce titre comme agents conservateurs. Sur le plan pharmacologique, les oxazolines présentent des propriétés diverses telles qu'une action régulatrice du système nerveux central (tranquillisants),
15 une action anti-dépressive, une action vasoconstrictive, une action coupe-faim, une action inhibitrice des acétylcholinostérases, et une action sédatrice. Cependant, les oxazolines n'ont jamais été décrits dans l'art antérieur comme capables d'inhiber la migration des cellule de Langerhans induite par la présence d'un agent allergène.

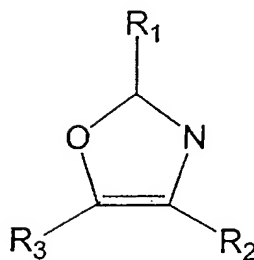
La présente invention concerne ainsi une composition cosmétique ou
20 pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant au moins un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé actif pour inhiber la migration des cellules de Langerhans choisi dans le groupe des oxazolines. Les oxazolines selon l'invention répondent aux formules générales suivantes:

25





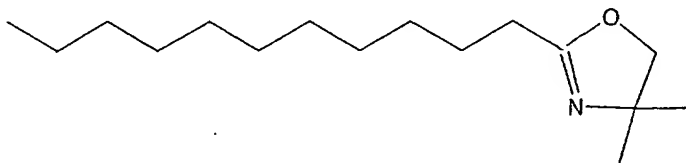
Type 2



Type 3

- 15 dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle en C_1 - C_{40} , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturation(s) éthylénique(s) ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH) et alcoxy en C_1 - C_6 (OC_1 - C_6), R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent, de manière indépendante, un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, ou un groupe alkyle en C_1 - C_{30} , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturations éthyléniques ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH), alcoxy en C_1 - C_6 (OC_1 - C_6) et alcoxy en C_1 - C_6 carbonyles ($COOC_1$ - C_6). Par le terme de "alcoxy en C_1 - C_6 (OC_1 - C_6)", on entend au sens de la présente invention, un radical alcoxy dont le groupement alkyle comprend
- 25 de 1 à 6 atomes de carbone.

De préférence, la dite oxazoline est une oxazoline de type 1 sélectionnée dans le groupe composé de la 2-undécyl-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-1,3-oxazoline, de la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, de la (E)-4,4-diméthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, de la 4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadécyl-1,3-oxazoline, la (E)-4-
 5 hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, la 2-undécyl-4-éthyl-4-hydroxyméthyl-1,3-oxazoline. De manière plus préférée, la dite oxazoline est la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline appelée OX-100 de formule:



10 De nombreuses voies de synthèse sont connues pour préparer les composés oxazolines selon l'invention. Ainsi, celles-ci peuvent être préparées par synthèse chimique en faisant réagir un acide gras (ou un ester méthylique) et un amino-alcool, le plus souvent en présence d'un agent azéotropique afin de favoriser l'élimination de l'eau formée (et du méthanol formé). Une autre voie de synthèse possible consiste à
 15 condenser un halo-amide en présence d'une base forte ou de carbonate de sodium (R. M. Lusskin, J. Amer. Chem. Soc., 72, (1950), 5577). Les oxazolines peuvent également être synthétisées par réaction des époxydes sur les nitriles, par réaction du chlorure de thionyle sur les hydroxyamides ou encore, par action d'un acide sur une aziridinylphosphine.

20 Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition peut comprendre en outre au moins un inhibiteur de la migration des cellules de Langerhans sélectionné dans le groupe des inhibiteurs de métalloprotéases matricielles (MMPs).

Par « composés inhibiteurs des métalloprotéases matricielles (MMPs) » on entend selon l'invention tout composé connu de l'homme du métier pour sa capacité
 25 d'inhiber l'activité de dégradation de la matrice extracellulaire par les MMPs. Les MMPs constituent une famille d'enzymes (actuellement plus d'une vingtaine ont été identifiées et caractérisées), zinc-dépendantes, de structure très conservée, qui possèdent la capacité de dégrader les composants de la matrice extracellulaire. Elles sont classées

selon la nature de leur substrat en collagénases, gélatinases et stromélysine. Elles peuvent être synthétisées par différents types cellulaires au niveau de la peau (fibroblastes, kératinocytes, macrophages, cellules endothéliales, éosinophiles, cellules de Langerhans, etc.). Le groupe des MMPs est ainsi constitué de quatre sous-classes :

5 (1) les collagénases, (2) les gélatinases, (3) les stromélysines et (4) les MMP de type membranaires (MT-MMPs). L'activité des MMPs peut être modulée par des inhibiteurs de protéinase naturellement présents tels que les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMPs ; notamment les TIMP-1 et TIMP-2). En particulier, le composé actif pour inhiber la migration des cellules de Langerhans est un composé

10 inhibiteur d'au moins une MMP choisie dans le groupe constitué par les MMP-1, MMP-2, MMP-3 MMP-9, MMP-7, MMP-13 et MMP-18. Comme « composé inhibiteur des MMPs », en tant que composé actif pour inhiber la migration des cellules de Langerhans selon la présente invention, on entend en particulier les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMPs), l'alpha-2-macroglobuline, les inhibiteurs de

15 l'activateur du plasminogène, les chélateurs de zinc, la bryostatine-1, les antibiotiques (doxycyclines, minocyclines, etc.), les peptides synthétiques ou naturels ayant une structure similaire aux substrats des MMPs (batimastat, marimastat, etc.), les rétinoïdes (en particulier les rétinoïdes non aromatiques tels le rétinaldéhyde, la trétinoïne, et l'acide rétinoïque 9-cis, la vitamine A, les rétinoïdes monoaromatiques tels l'étrétinate,

20 l'all-trans acitretine et le motrerinide, et les rétinoïdes polyaromatiques tels que l'adapalène, le tazarotène, le tamibarotène et l'arotinoïde methyl sulfone), les antioxydants (les piègeurs d'oxygène singulet, etc.), les anti-cancéreux (ou « anti-métastatiques »), les hydrolysats de malt tels que Colalift commercialisés par la société Coletica, les extraits d'algues marines tels que Kelpadélie commercialisés par la société

25 Secma, les extraits de cartilage de requin tels que le complexe MDI commercialisés par la société Atrium, les peptides de riz comme par exemple Colhibin commercialisé par la société Pentapharm, les extraits peptidiques de lupin. Plus particulièrement, le composé inhibiteur des MMPs selon la présente invention est choisi dans le groupe constitué par les extraits peptidiques de lupin ou « peptides de lupin », tels que ceux décrits dans la

30 demande de brevet FR-99 04 875 déposée le 19 avril 1999 au nom de la société Laboratoires Pharmascience. On peut notamment citer l'extrait peptidique décrit dans la demande FR 99 04875 sous la dénomination extrait B (LU105). Selon un autre mode

préférée de réalisation, le dit inhibiteur des MMPs est choisi dans le groupe constitué par les rétinoïdes.

La composition selon l'invention se caractérise en ce que la concentration en composé actif pour inhiber la migration des cellules de Langerhans est comprise entre
5 environ 0,001 et environ 10 % en poids, et plus particulièrement entre environ 0,01 et 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition pharmaceutique ou cosmétique.

La composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention peut être formulée sous la forme de différentes préparations adaptées à une administration topique, à une administration orale ou rectale, à une administration parentérale. De
10 préférence les différentes préparations sont adaptées à l'administration topique et incluent les crèmes, les pommades, les lotions, les huiles, les patches, les sprays ou tout autres produits pour application externe. Les modes d'administration, les posologies et les formes galéniques optimales des composés et compositions selon l'invention peuvent être déterminés selon les critères généralement pris en compte dans
15 l'établissement d'un traitement cosmétique ou pharmaceutique, de préférence dermatologique, adapté à un patient comme par exemple l'âge ou le poids corporel du patient, la gravité de son état général, la tolérance au traitement, les effets secondaires constatés, le type de peau. En fonction du type d'administration souhaitée, la composition et/ou les composés actifs selon l'invention peuvent en outre comprendre au
20 moins un excipient cosmétiquement acceptable ou pharmaceutiquement acceptable, notamment dermatologiquement acceptable. De préférence, on utilise un excipient adapté pour une administration par voie topique externe. La composition selon la présente invention peut en outre comprendre au moins un adjuvant cosmétiquement ou pharmaceutiquement connu de l'homme du métier, choisi parmi les épaississants, les
25 conservateurs, les parfums, les colorants, des filtres chimiques ou minéraux, les agents hydratants, les eaux thermales, etc.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention et destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des
30 oxazolines telles que précédemment définies pour le traitement et la prévention des réactions allergiques, et/ou inflammatoires, et/ou irritatives de la peau et des muqueuses, notamment de la bouche, des poumons, de la vessie, du rectum, du vagin, et également

pour le traitement et la prévention des peaux sensibles et/ou réactives et/ou présentant un trouble de la barrière cutanée et/ou inconfortables et/ou intolérantes.

La composition selon l'invention, ainsi que les composés actifs selon l'invention permettent de réduire la réponse immunitaire induite par la migration de CL ayant fixé des IgE en surface. C'est pourquoi, la présente invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention et destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies précédemment pour le traitement et la prévention de l'eczéma atopique. La composition selon l'invention, ainsi que les composés actifs selon l'invention sont également destinés au traitement et à la prévention de l'eczéma de contact, dans la mesure où ils permettent de réduire une réponse immunitaire notamment induite par capture d'un antigène, traitement et présentation de cet antigène aux lymphocytes T par les CL.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies précédemment pour le traitement et la prévention de pathologies inflammatoires, notamment de dermatoses inflammatoires telles que le psoriasis.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies précédemment pour le traitement et la prévention des dermites irritatives.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies précédemment pour le traitement et la prévention de maladies auto-immunes, de la prévention la photo-immuno-suppression et du rejet de greffe. Par « photo-immuno-suppression » au sens de la présente invention, on entend désigner la diminution de la réponse immunitaire induites par les ultra-violets solaires, et plus particulièrement par les ultra-violets B.

Enfin, c'est également un des objets de la présente invention d'utiliser une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention et destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies précédemment pour diminuer le caractère allergisant et/ou irritant d'une préparation pharmaceutique, d'une préparation cosmétique ou d'un parfum. Par caractère allergisant, on entend le pouvoir de certains composés contenus dans les dites préparation de se comporter comme des allergènes, c'est-à-dire des composés capables d'induire une réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou inflammatoire.

10 Dans les différentes utilisations précédemment évoquées du composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies ci-dessus, celui-ci peut-être utilisé en association avec au moins un inhibiteur de la migration des cellules de Langerhans sélectionné dans le groupe des inhibiteurs de métalloprotéases matricielles (MMPs), tel que défini précédemment.

15 La composition et les composés actifs selon l'invention sont essentiellement destinés à une utilisation en cosmétologie. La présente invention fournit donc une méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sélectionnées parmi les peaux et/ou les muqueuses sensibles, irritées, intolérantes présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant une inflammation, notamment une inflammation d'origine allergique et/ou présentant une irritation, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer
20 sur la peau et/ou les muqueuses une composition cosmétique selon l'invention ou au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies précédemment.

Egalement, la présente invention fournit une méthode de traitement cosmétique
25 des peaux et/ou des muqueuses de patient affecté d'une pathologie sélectionnée parmi les dermatoses inflammatoires, notamment de psoriasis, les dermites, l'eczéma atopique, l'eczéma de contact, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses du dit patient une composition cosmétique selon l'invention ou au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies précédemment.

30 Alternativement, la composition et les composés actifs selon l'invention sont destinés à une utilisation thérapeutique préventive ou curative notamment en dermatologie. La composition et les oxazolines selon l'invention sont utilisées à titre de

médicament. C'est donc également un des objets de la présente invention d'utiliser les compositions pharmaceutiques selon l'invention ou un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que précédemment définies pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies sélectionnées parmi les dermites, les dermatoses, notamment les dermatoses inflammatoires telles le psoriasis, l'eczéma atopique, l'eczéma de contact, les allergies notamment les allergies cutanées, les inflammations et irritations cutanées.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaissent dans la suite de la description avec les exemples représentés ci-après. Dans ces exemples on se référera aux figures suivantes. Ces figures et exemples sont destinés à illustrer la présente invention et ne peuvent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

15

FIGURES

Figure N°1 : Index de migration de cellules de Langerhans fraîchement isolées à partir de peau humaine et activées par du DNSB. Effet de la molécule d'oxazoline OX100 (2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline) . (1) cellules contrôles ; (2) cellules sensibilisées par l'haptène DNSB ; (3) cellules sensibilisées par l'haptène DNSB + OX100 (1 μ M).

Figure 2 : Pourcentage (%) de migration de cellules dendritiques issues de sang de cordon, après activation par l'haptène. Effet de la molécule d'oxazoline OX100 (2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline) .(1) cellules sensibilisées par l'haptène BB ; (2) cellules sensibilisées par l'haptène BB + OX100 (1 μ M).

30

EXEMPLES

Exemple 1 : étude de l'activité de l'OX100 sur l'inhibition de la migration des CL 5 **fraîchement isolées à partir de fragments de peau humaine**

1) Matériels & Méthodes

1.1 Obtention des cellules de Langerhans

10 Des suspensions de cellules épidermiques ont été obtenues par traitement enzymatique (0,05% trypsine, pendant 18h à +4°C) de fragments de peau humaine normale issus de chirurgie plastique. Les suspensions obtenues contiennent en moyenne 2 à 4% de CL. L'obtention de suspensions contenant en moyenne 70% de CL, est basée sur le principe de la centrifugation sur gradient de densité (Lymphoprep™) et
15 élimination des kératinocytes.

1.2 Préparation des milieux

Le milieu de base choisi pour l'ensemble de l'étude a été le RPMI 1640 (Gibco BRL, France). La molécule d'OX100 fournie par Pharmascience, à la concentration de
20 10^{-2} M en solution dans du DMSO (Dimethyl Sulfoxide), a été diluée en RPMI-1640 et testées à 1 μ M.

1.3 Sensibilisation des CL

On a utilisé comme agent sensibilisateur le DNSB (Sigma Aldrich), forme
25 soluble du DNCB (dinitro-chloro-benzène), solubilisé en RPMI-BSA et utilisé à la concentration de 50 μ M.

1.4 Migration des CL

Un système de chambre de culture à deux compartiments (Falcon, Becton
30 Dickinson, France) a été utilisé. Le compartiment supérieur est séparé du compartiment inférieur par une membrane de porosité 8 μ m, sur laquelle sont déposées 50 μ g/cm² de

Matrigel. La membrane est alors recouverte de protéines formant un film équivalent à une membrane basale (laminine, collagène IV, nidogène, entactine, héparane sulfate protéoglycanes). Les cellules reprises dans le milieu RPMI-BSA seul ou en présence des différents produits sont déposées dans le compartiment supérieur. Dans le
5 compartiment inférieur, est ajouté du surnageant de culture de fibroblastes humains normaux. Après 18h d'incubation à 37°C, le nombre de cellules vivantes ayant traversé le Matrigel et se trouvant dans le compartiment inférieur est compté sous microscope (les CL sont facilement identifiables par leur forme dendritique). Chaque essai est réalisé en triplicate.

10

2) Résultats

2.1 Les résultats sont présentés dans le tableau 1 suivant et illustrés par
15 l'histogramme de la Figure 1.

Tableau 1 : index de migration des CL

	1	2	3
Index de migration	1	2,55	0,98

Légende tableau 3 et de l'histogramme de la figure 1

- 20 1 : Cellules contrôles
2 : Cellules sensibilisées par l'haptène DNSB
3 : DNSB + OX100 (1 μ M)

25

2.2 Migration des CL

Les résultats représentent le rapport entre le nombre de cellules ayant migré en présence de DNSB +/- OX100 et le nombre de cellules ayant migré dans les conditions normales (cellules contrôles non sensibilisées et non traitées) . Les CL fraîchement
30 isolées de l'épiderme n'ont pas une capacité migratoire élevée. Dans l'expression des

résultats, la capacité migratoire des CL contrôles (non traitées et non sensibilisées) est arbitrairement fixée à 1.

Le traitement des cellules avec l'haptène DNSB a stimulé la migration des CL de façon significative (+155%) par rapport aux cellules normales non stimulées (cellules 5 contrôles). L'OX100 à la concentration de 1 μ M inhibe de manière significative la migration des CL induite par le DNSB. Les cellules ainsi traitées ont un index de migration comparable à celui des cellules contrôles non sensibilisées.

Les inventeurs ont montré en utilisant des CL fraîchement isolées, placées dans 10 un système de chambre de culture à deux compartiments (permettant la migration cellulaire), que de manière tout à fait surprenante, l'OX100 inhibe de manière significative la migration des CL. Dans les conditions expérimentales utilisées par les inventeurs, les cellules traitées par l'OX100 ont un index de migration comparable à celui des cellules contrôles non sensibilisées.

15

Exemple 2: étude de l'activité de l'OX100 sur l'inhibition de la migration des cellules dendritiques générées *in vitro* à partir de précurseurs CD34+ issus de sang de cordon

20

1) Matériels & Méthodes

1.1 Génération de Langerhans-like *in vitro*

Les cellules mononuclées ont été obtenues à partir de sang de cordon ombilical de 25 donneurs sains, par centrifugation sur Ficoll. Les cellules CD34+ ont ensuite été purifiées par immunosélection à l'aide d'anticorps spécifiques et de billes magnétiques (Miltenyi Biotech, Germany). Les cellules CD34+ ont été cultivées en présence de GM-CSF (100 ng/ml), TNF- α (2.5 ng/ml) en RPMI additionné de 10% sérum de veau fœtal, pendant 5 jours. L'addition de TGF- β 1, facteur qui favorise la différenciation des 30 cellules vers la voie cellules de Langerhans, a été réalisée au 5^{ème} jour de culture.

1.2 Préparation des milieux (Idem exemple 1).

1.3 Sensibilisation des CL

Les cellules ont été traitées, au 7^{ème} jour par l'haptène BB (Base de Brandowski, 1.17
5 $\mu\text{g/ml}$), pendant 24 h, puis soumises au test de migration.

1.4 Migration des CL (Idem exemple 1).

2) Résultats

10

2.1 Les résultats de deux expériences indépendantes sont présentés dans le
tableau 2 suivant et illustrés par l'histogramme de la Figure 2.

Tableau 2 : Pourcentage de cellules dendritiques générées *in vitro* ayant migré

	1	2
Expérience 1	17	12
Expérience 2	24	20,3

15

Légende tableau 3 et de l'histogramme de la figure 1

1 : Cellules sensibilisées par l'haptène BB

2 : BB + OX100 (1 μM)

20

2.2 Migration des CL

Les résultats représentent le pourcentage de cellules ayant migré en présence des
différents produits testés. Le pourcentage est calculé en rapportant le nombre de cellules
récupéré dans le compartiment inférieur de la chambre de migration au nombre de
25 cellules soumises à la migration. Dans les exemples 1 et 2, l'OX100 inhibe de
respectivement 29 et 15% la migration des cellules dendritiques.

L'OX100 à la concentration de 1 μM inhibe de manière significative la
migration des cellules dendritiques générées *in vitro* et activées par l'haptène BB.

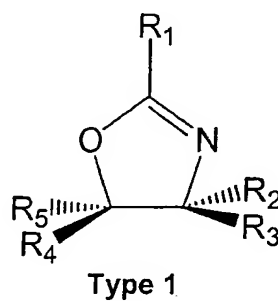
30

REVENDICATIONS

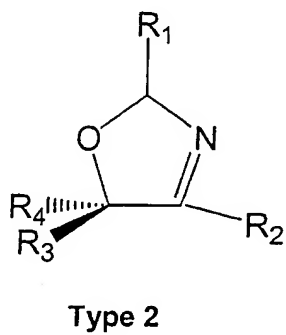
1. Composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant au moins un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé actif pour inhiber la migration des cellules de Langerhans choisi dans le groupe des oxazolines.

2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que les dites oxazolines répondent aux formules générales suivantes:

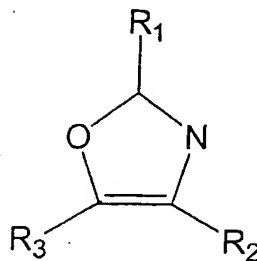
10



15

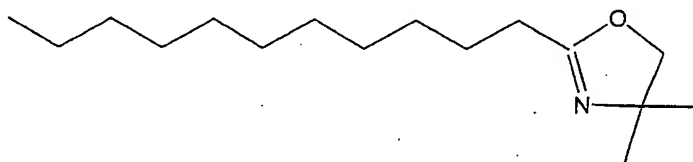


20



Type 3

- 5 dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle en C_1 - C_{40} , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturation(s) éthylénique(s) ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH) et alcoxy en C_1 - C_6 (OC_1 - C_6), R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent, de manière indépendante, un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, ou un groupe alkyle en C_1 - C_{30} , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturations éthyléniques ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH), alcoxy en C_1 - C_6 (OC_1 - C_6) et alcoxy en C_1 - C_6 carbonyles ($COOC_1$ - C_6).
- 15 3. Composition selon la revendication 2 caractérisée en ce que la dite oxazoline est une oxazoline de type 1 sélectionnée dans le groupe composé de la 2-undécyl-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-1,3-oxazoline, de la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, de la (E)-4,4-diméthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, de la 4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadécyl-1,3-oxazoline, la (E)-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, la 2-undécyl-4-éthyl-4-hydroxyméthyl-1,3-oxazoline.
- 20 4. Composition selon la revendication 3 caractérisée en ce que la dite oxazoline est la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline appelée OX-100 de formule:



5. Composition selon les revendications 1 à 4 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un inhibiteur de métalloprotéases (MMPs) sélectionné dans le groupe constitué par les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases, l'alpha-2-macroglobuline, les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène, les chélateurs de zinc, la bryostatine-1, les antibiotiques, les peptides synthétiques ou naturels ayant une structure similaire aux substrats des MMPs, les rétinoïdes, les antioxydants, les anti-cancéreux, les hydrolysats de malt, les extraits d'algues marines, les extraits de cartilage de requin et les extraits peptidiques de lupin.
6. Composition selon la revendication 5 caractérisée en ce que le dit inhibiteur des MMPs est choisi dans le groupe constitué par les extraits peptidiques de lupin, de préférence l'extrait B (LU105).
7. Composition selon la revendication 5 caractérisée en ce que le dit inhibiteur des MMPs est choisi dans le groupe constitué par les rétinoïdes.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en composé actif pour inhiber la migration des cellules de Langerhans est comprise entre environ 0,001 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition cosmétique ou pharmaceutique.
9. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des réactions allergiques, et/ou inflammatoires, et/ou irritatives de la peau et des muqueuses.
10. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au

traitement et à la prévention des peaux sensibles et/ou réactives et/ou inconfortables et/ou intolérantes et/ou présentant un trouble de la barrière cutanée.

11. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazoline tel que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'eczéma atopique et/ou de contact.
12. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazoline tel que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de pathologies inflammatoires, notamment de dermatoses inflammatoires.
13. Utilisation selon la revendication 12 caractérisée en ce que la dite dermatose inflammatoire est le psoriasis.
14. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazoline tel que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des dermatites irritatives.
15. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazoline tel que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de maladies auto-immunes.

16. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention la photo-immuno-suppression.
17. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention du rejet de greffe.
18. Utilisation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 destinée à inhiber la migration des cellules de Langerhans ou d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 pour diminuer le caractère allergisant et/ou irritant d'une préparation pharmaceutique, d'une préparation cosmétique ou d'un parfum.
19. Utilisation selon les revendications 9 à 18 d'au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4 en association avec au moins un inhibiteur de métalloprotéases matricielles (MMPs) tel que défini à l'une quelconque des revendications 5 à 7.
20. Méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sélectionnées parmi les peaux et/ou les muqueuses, sensibles, irritées, intolérantes, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant une inflammation, notamment une inflammation d'origine allergique et/ou présentant une irritation, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition cosmétique selon les revendications 1 à 8 ou au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4.

21. Méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses de patient affecté d'une pathologie sélectionnée parmi les dermatoses inflammatoires, notamment le psoriasis, les dermites irritatives, l'eczéma atopique, l'eczéma de contact, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses du dit patient une
- 5 composition cosmétique selon les revendications 1 à 8 ou au moins un composé actif choisi dans le groupe des oxazolines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 4.

1/2

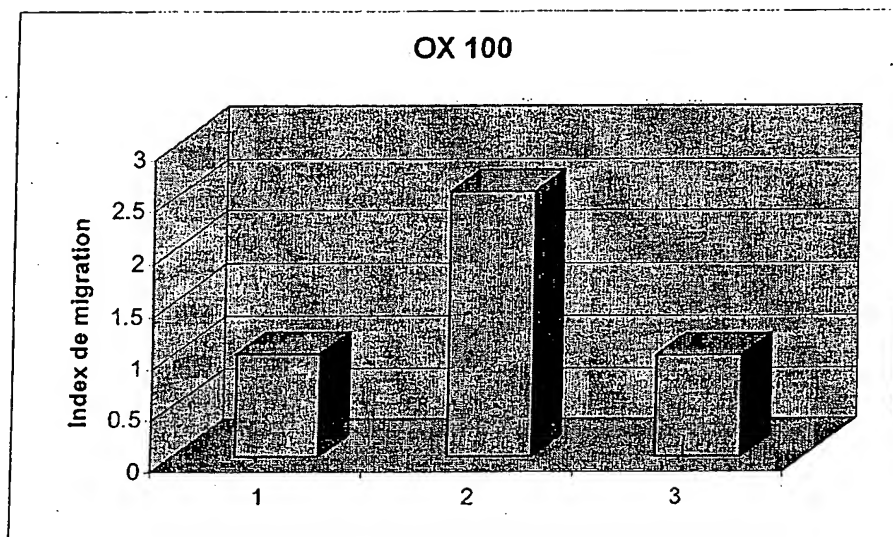
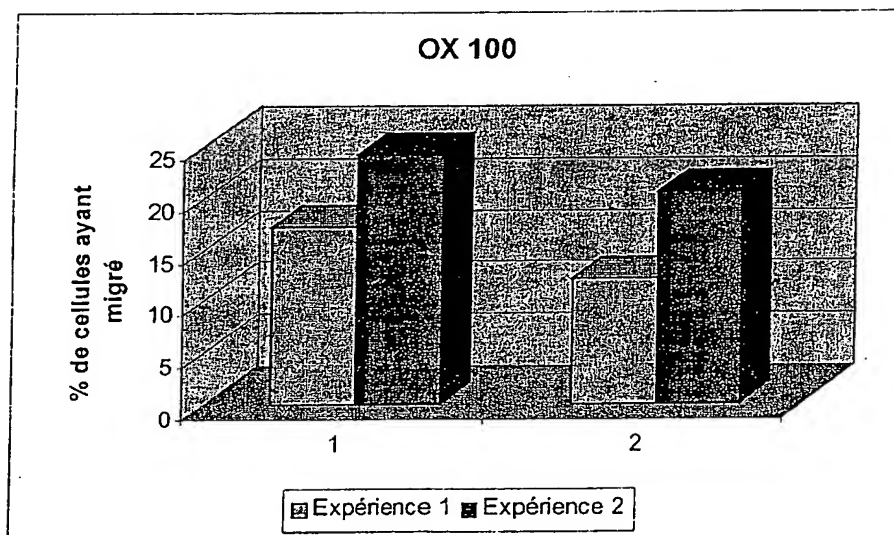


FIGURE 1

2/2

**FIGURE 2**



2834216

N° d'enregistrement
national

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 614604
FR 0116917

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 4 876 249 A (V. RAJADHYASKA) 24 octobre 1989 (1989-10-24) * le document en entier *	1, 2, 20, 21	A61K31/421 A61K7/48 A61P17/00
X	US 5 360 811 A (J. TEGELER ET AL.) 1 novembre 1994 (1994-11-01) * revendication 1; exemples 111, 135 *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K A61Q
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
15 novembre 2002		Glikman, J-F	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2834216

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0116917 FA 614604**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 15-11-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4876249 A	24-10-1989	EP 0296199 A1	28-12-1988
		WO 8804938 A1	14-07-1988
		US 5030629 A	09-07-1991
US 5360811 A	01-11-1994	US 5519062 A	21-05-1996
		US 5488063 A	30-01-1996
		US 5488061 A	30-01-1996
		US 5557006 A	17-09-1996
		US 5565584 A	15-10-1996
		US 5550247 A	27-08-1996
		US 5574164 A	12-11-1996
		US 5571923 A	05-11-1996
		US 5534636 A	09-07-1996
		US 5614631 A	25-03-1997
		US 5534640 A	09-07-1996
		US 5597838 A	28-01-1997
		US 5977147 A	02-11-1999
		AT 114305 T	15-12-1994
		AU 648453 B2	21-04-1994
		AU 3101793 A	18-02-1993
		AU 634635 B2	25-02-1993
		AU 7275991 A	19-09-1991
		CA 2038029 A1	14-09-1991
		CS 9100636 A2	15-10-1991
		DE 69105223 D1	05-01-1995
		DK 446798 T3	08-05-1995
		EP 0446798 A1	18-09-1991
		ES 2065565 T3	16-02-1995
		FI 911191 A	14-09-1991
		HU 62564 A2	28-05-1993
		IE 910823 A1	25-09-1991
		IL 97510 A	27-11-1995
		IL 112775 A	27-11-1995
		JP 2656164 B2	24-09-1997
		JP 4235145 A	24-08-1992
		KR 178027 B1	20-03-1999
		NO 910971 A ,B,	16-09-1991
		NZ 237385 A	26-05-1994
		PL 289390 A1	26-06-1992
		PT 97017 A ,B	31-10-1991
		PL 167570 B1	30-09-1995
		RU 2024493 C1	15-12-1994
		RU 2074181 C1	27-02-1997
		ZA 9101805 A	26-02-1992

EPO FORM P0465